

Aus der Abteilung für Innere Medizin
mit den Schwerpunkten Hämatologie und Onkologie
(Leiter: Professor Dr. H. Gerhartz)
im Klinikum Charlottenburg der Freien Universität Berlin

PRÄLEUKÄMIEN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Hannelore Viering
aus Berlin

1976

Am 20. April 1872 ist durch die
all dem Schwestern des Humanismus und der
Herrn Professor Dr. H. Schuler
an der Universität der Freien Universität Berlin



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Abteilung für Innere Medizin
mit den Schwerpunkten Hämatologie und Onkologie
(Leiter: Professor Dr. H. Gerhartz)
im Klinikum Charlottenburg der Freien Universität Berlin

PRÄLEUKÄMIEN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Hannelore Viering
aus Berlin

Referent : Professor Dr. med. H. Gerhartz
Korreferent : Professor Dr. med. H. Brücher

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der
Freien Universität Berlin



Promoviert am : 23. Februar 1976

Inhalt

A. Problemstellung	1
B. Krankengut und Methodik	5
C. Ergebnisse	
1) Symptomatik bei Diagnosestellung	7
2) Frühsymptomatik und Anamnese phase	13
D. Diskussion und Literatur	26
E. Zusammenfassung	29
F. Literaturnachweis	30

A. Problemstellung:

Seit mehr als 100 Jahren wird versucht, das Problem der Leukämien zu lösen. In früheren Jahren stand besonders das morphologische Erscheinungsbild im Mittelpunkt des Interesses, in den letzten Jahren wurden große Fortschritte auf dem Gebiet der Cytokinetik und der Therapie erzielt. Mit Hilfe der Cytostatika und Röntgenstrahlen gelingt es, Remissionen und Besserung des subjektiven Befindens zu erzielen .

Ätiologie und Pathogenese der Leukämien sind bis heute weitgehend unbekannt. Man ist auf Zufallsbefunde aus der prähämoblastischen Phase angewiesen. Darunter versteht man im engeren Sinne den Zeitabschnitt vor der Diagnosestellung, in dem nur uncharakteristische Blutbildbefunde und Einzelsymptome oder subjektive Beschwerden erhoben werden können. Die "Präleukämie" (Block, Jacobsen, Bethard) umfaßt alle Vorgänge am hämopoetischen Gewebe in der Frühphase des leukämischen Prozesses, die der klinischen Manifestation, d.h. der frühestmöglichen Diagnosestellung, vorangehen. Da - meshek sprach von der "low percentage leucemia" oder auch " 1% leucemia " . Im weiteren Sinne erfaßt die präleukämische Phase auch die symptomlose Latenzperiode nach dem vermutlich leukämieauslösenden Ereignis.

In der folgenden Arbeit soll anhand des eigenen Patienten - gutes ein Überblick über die Symptomatik dieser prähämoblastischen Phase bei akuten Leukämien, chronischen myeloiden Leukämien und chronischen lymphatischen Leukämien gegeben werden.

1845 hat Virchow erstmals das Phänomen der Weißblütigkeit beschrieben und den Namen Leukämie geprägt. Im selben Jahr veröffentlichte Bennet in England die Beschreibung eines Falles mit erhöhter Anzahl weißer Blutkörperchen im peripheren Blut. Bennet deutete diese Erkrankung jedoch als Pyämie. Virchow nahm scharf gegen ihn Stellung. Er sah in der Weißblütigkeit eine Erkrankung sui generis. Deutlich brachte er dies in seiner 2. Mitteilung in der Medizinischen Zeitung vom Jahre 1846 in dem Aufsatz " Weißes Blut und Milztumoren " zum Ausdruck. Er sah die abnorme Vermehrung der weißen Blutkörperchen im Zusammenhang mit der Wucherung des Milzgewebes. In der Milz vermutete er die Bildungsstätte der Leukozyten. Zweifellos wäre ohne Virchow's Veröffentlichung der Leukämiebegriff zunächst im Pyämiebegriff untergegangen. Bereits im Jahre 1850 unterschied Virchow zwischen zwei Leukämieformen, der lymphatischen und der lienalen. Neumann beschrieb 1870 die Miterkrankung des Knochenmarkes bei der lienalen Leukämie. Er erkannte dies an der grünlich - grauen Verfärbung des Knochenmarkes. Nachdem dann 1877 Ehrlich die Blutausstrichfärbetechnik eingeführt hatte, wurde es möglich, zwischen lymphatischen und myeloischen Zellreihen zu differenzieren und dementsprechend zwischen einer lymphatischen und einer myeloischen Leukämie.

Der akute Verlauf einer Leukämie wurde erstmals von Friedreich 1857 mitgeteilt, jedoch blieben die akuten Leukämien noch sehr lange morphologisch den lymphatischen Leukämien zugeordnet. Folgerichtig wurden chronisch- myeloische Leukämien mit ungranulierten Zellen als Mischformen beschrieben. Diese ungranulierten Zellen entsprachen den Myeloblasten bzw. Paramyeloblasten (8). Erst Naegeli erkannte 1900 die Myeloblasten als eigenständige Zellreifungsstufe und ordnete sie in die Entwicklungsreihe der Granulopoese ein. Erst hierdurch wurde die Differenzierung zwischen chronischen und akuten myeloischen Leukämien möglich. Außerdem ließ sich jetzt die

akute myeloische von der chronischen lymphatischen Leukämie trennen. Am Begriff der besonders bei Kindern und Jugendlichen auftretenden akuten lymphatischen Leukämie hielt man jedoch weiterhin fest.

Eine weitere Unterteilung der Leukämien wurde durch Cohnheim ermöglicht, der 1860 lymphatische Leukämien mit generalisierter Lymphknotenschwellung beschrieb, bei denen jedoch das Blut sich nicht als leukämisch erwies. Er prägte hierfür den Begriff der "Pseudoleukämie". Hierunter verbargen sich zunächst die Systemerkrankungen des lymphatischen Gewebes wie Reticulosarkome, Lymphogranulomatosen und Lymphosarkome. Sie wurden erst spät klarer von einander getrennt und finden heute im Begriff der "malignen Lymphome" erneut ihre Vereinigung. Die Untersuchungen Cohnheims haben darüber hinaus zu der Erkenntnis geführt, daß es Leukämien mit aleukämischem Verlauf gibt. Damit war der Leukämiebegriff in seiner ursprünglichen Bedeutung ins Wanken geraten. Neben die klassischen Leukämien traten als Sonderformen die "aleukämische Lymphadenose" und die "aleukämische Myelose". Der Begriff der "Leukämie" wurde durch solche unglücklichen Formulierungen wie "Lymphadenose" und "Myelose" weiter verwirrt und fand erst in jüngster Zeit auf dem Umweg über das englisch-amerikanische Schrifttum seinen gesicherten Platz in der internationalen Nomenklatur. Hinsichtlich der Pathogenese der Leukämien stehen sich zwei Theorien gegenüber: Einerseits wird die Leukämie als hyperplastische Systemerkrankung aufgrund einer Zelldifferenzierungsstörung angesehen, andererseits als neoplastische Proliferation der Hämpoese mit systembezogener Ausbreitung, die während des gesamten Krankheitsverlaufs gewissen zentralen Regulationsmechanismen unterworfen bleibt. Klinisch wird unter dem Begriff der Leukämie ein Krankheitsbild verstanden, das mit einer irreversiblen Proliferation hämopoetischer Zellen im Knochenmark und in den mesodermalen extramedullären Blutbildungsstätten einhergeht. Diese Wucherung kann mit oder

ohne Ausschwemmung der Leukämiezellen ins periphere Blut erfolgen und ist regelmäßig mit einer progredienten Anämie und Thrombocytopenie verbunden. Da Ätiologie und Pathogenese der Leukämien bis heute nicht sicher geklärt sind, stützt sich die Einteilung der Leukämien auf klinische und morphologische sowie cytochemische Kriterien.

Tab. 1

Leukämien

1.	Akute Leukämien	AL
1.1	akute Lymphoblastenleukämien	ALL
1.2	akute Myeloblastenleukämien	AML
1.3	akute Promyelozytenleukämie	APL
1.4	akute Monozytenleukämie	AMOL
1.5	akute Megakaryozytenleukämie	
2.	Chronische Leukämien	
2.1	chronische myeloische Leukämie	CML
2.2	Eosinophilenleukämie	
2.3	Basophilenleukämie	
3.	chronische lymphatische Leukämie	CLL
4.	Myeloproliferatives Syndrom	

Die Morbidität aller Leukämieformen beträgt etwa 40 - 50 pro Million der Gesamtbevölkerung pro Jahr. Diese Angaben basieren meist auf der Mortalitätsziffer, die wegen des letalen Verlaufes der Erkrankung mit der Morbidität gleichzusetzen ist. Nach der überwiegenden Mehrzahl der Statistiken zeigt das Vorkommen der Leukämien eine steigende Tendenz, die von einzelnen Autoren bis zu 4% jährlich geschätzt wird (Stewart u. Hewitt 1959, Court - Brown u. Doll 1961). In alten Statistiken, etwa der von Lembeck aus dem Jahre 1896, wird berichtet, daß in den deutschen Universitätskliniken auf 10 000 Erkrankte etwa 4 Leukämiefälle kamen. Heute kommen in den meisten Kliniken etwa 50 - 100 Fälle auf 10 000 Kranke (8). Dieser Anstieg ist nicht allein erklärbar durch eine verbesserte Diagnostik, frühzeitigere Krankenhauseinweisung, größere Arztdichte, bessere statistische Erfassung der

Krankheitsfälle sowie die Verschiebung des Altersaufbaues der Bevölkerung. Sehr selten sind angeborene Leukämien. Bernard berichtete 1964 über 60 Beobachtungen, zumeist akute myeloblastische Formen. Der erste Mortalitätsgipfel der Leukämien liegt zwischen dem 2. bis 5. Lebensjahr. Ihm folgt ein Minimum bis zum Ende des 2. Lebensjahrzehntes. Vom 30. Lebensjahr an setzt ein zunächst langsamer, vom 50. Lebensjahr an ein steiler Anstieg der Erkrankungshäufigkeit ein. Das 1. Maximum wird durch akute Leukämien, in erster Linie die lymphoblastischen Formen bewirkt, während sich chronische myeloische Leukämien im Kindesalter nur in etwa 2% der Fälle finden. Die chronische myeloische Leukämie zeigt ihr Morbiditätsmaximum um das 45. Lebensjahr, die chronische lymphatische Leukämie um das 55. Lebensjahr; akute Leukämien kommen erneut vermehrt vom 50. Lebensjahr an vor (2).

B. Krankengut und Methodik.

Zur Auswertung kamen 266 Krankengeschichten von erwachsenen Leukämiepatienten aus den Jahren 1952 - 1971. Davon entfielen 109 Verläufe auf akute Leukämien (AL), 63 auf chronische myeloische Leukämien (CML) und 94 auf chronische lymphatische Leukämien (CLL). Dabei wurde zunächst von der klinischen Symptomatik zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ausgegangen unter Berücksichtigung der Häufigkeit der Einzelsymptome bei den verschiedenen Leukämieformen. Von hieraus wurden die objektiven und subjektiven Symptome einzeln zurück verfolgt. Als Anamnesendauer galt die Zeit vom ersten Auftreten typischer subjektiver Beschwerden oder typischer objektiver kontinuierlicher Befunde bis zum Zeitpunkt der Diagnosestellung.

Die klinischen und hämatologischen Einzelbefunde, soweit sie für die Entwicklung und den Verlauf der Leukämie bedeutsam erschienen, wurden über die Phase der Anamnese hinaus weiter zurückverfolgt, soweit dies möglich war, und zeitlich auf den Zeitpunkt der Diagnosestellung bezogen. Dabei wurden insbesondere auch flüchtige, nur vorübergehend festgestellte Befunde beachtet, aber auch zufällig erhobene Symptome erfaßt.

Zusätzlich konnten bei 31 akuten Leukämien Blutbilder aus der präleukämischen Phase erneut durchmustert und retro - spektiv bewertet werden. Darüber hinaus wurden alle anderen Erkrankungen vor Beginn der Leukämie, die möglicherweise für die Entstehung und den Verlauf der Leukämie hätten bedeutsam sein können, erfaßt, insbesondere Frakturen und Entzündungen des Skelets, schwere bakterielle Infekte, Virusinfekte sowie Strahlenexposotionen.

Soweit Mittelwerte errechnet wurden, werden diese sowohl als arithmetisches und auch als geometrisches Mittel angegeben. Das geometrische Mittel wurde nach folgender Formel berechnet:

$$\text{Geometrisches Mittel} = \frac{\log a + \log b + \dots + \log n}{n}$$

Das geometrische Mittel wurde gewählt, weil es sich bei den zur Verfügung stehenden Ausgangswerten um eine schiefe Verteilung in der Reihe handelt und das geometrische Mittel für 50% der Fälle gilt. Das geometrische Mittel ist grundsätzlich kleiner als das arithmetische Mittel (17).

C 1 : Symptomatik bei Diagnosestellung.

Lebensalter: Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung lag das Durchschnittsalter unserer Patienten bei den akuten und den chronischen myeloischen Leukämien mit 48 bzw. 47 Jahren im geometrischen Mittel ($\bar{x}_G$) und mit 52 Jahren im arithmetischen Mittel ($\bar{x}$) annähernd gleich, bei den chronischen lymphatischen Leukämien jedoch mit 62 bzw. 63 Jahren erheblich höher (Tab 2).

Blutbild: Eine Anämie mit Hämoglobinwerten unter 12 g % bestand bei den akuten Leukämien bei 90% der Patienten, bei den chronischen myeloischen Leukämien bei 65% und bei den chronischen lymphatischen Leukämien bei 32%. Der mittlere Hämoglobingehalt betrug bei den AL 7,4 bei den CML 10,0 und bei den CLL 12,0 g % (Tab.3). Bei akuten Leukämien war sonst die Anämie nicht nur erheblich häufiger, sondern auch wesentlich intensiver ausgeprägt und bestimmte daher auch im stärkeren Maße die Beschwerden und die Leistungsminderung der Patienten.

Die Zahl der Leukozyten im Blut betrug bei den akuten Leukämien im geometrischen Mittel 18 000 (Tab 4). Nur bei 11 % der Patienten lagen die Leukozyten im Normbereich von 5 - 10 000 ; bei 23 % bestand eine Leukopenie von unter 4 000, hingegen bei 44 % eine Leukozytose von 10 000 - 100 000, bei 17 % von 100 - 200 000 und bei 5 % von über 200 000 (Tab. 5). Infolgedessen lag die Leukozytenzahl im arithmetischen Mittel mit 49 000 erheblich höher als im geometrischen . Dies betraf in ähnlicher Weise auch die chronische Leukämie. Unter den chronischen myeloischen Leukämien waren nur 2 Patienten mit Leukozytenzahlen im Normbereich und nur einer mit einer Leukopenie. 37 % der Patienten wiesen Werte zwischen 10 - 100 000, 23 % zwischen 100 - 200 000 und 37 % von über 200 000 auf. Das geometrische Mittel betrug 109 000, das arithmetische Mittel 187 000. Bei den Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie bestand eine Leukozytose bereits bei 97 % zur Zeit der Diagnosestellung, zumeist im Bereich von 10 - 100 000.

	Pat. n	$\bar{x}$ Jahre	$\bar{x}_G$
AL	109	52	48
CML	63	50	47
CLL	94	63	62

Tab. 2 : Mittleres Lebensalter der Leukämiepatienten bei Diagnosestellung.

	$\bar{x}$ g % Hb	$\bar{x}_G$	<12g % Hb in % der Fälle
AL	7.5	7.4	90
CML	11.0	10.0	65
CLL	13.0	12.0	32

Tab. 3: Anämien bei Diagnosestellung

	$\bar{x}$	$\overline{xG}$
AL	49 000	18 000
CML	187 000	109 000
CLL	109 000	48 000

Tab. 4 Mittelwerte der Leukozyten im peripheren Blut
pro mm³ bei Diagnosestellung

	<4 000	4-10 000	10-100 000	100-200 000	>200 000
AL	23	11	44	17	5
CML	1	2	37	23	37
CLL	0	3	73	10	14

Tab 5 : Verteilung der Leukozytenbereiche bei
Diagnosestellung in Prozent der Patientenzahl

Der geometrische Mittelwert betrug 48 000, der arithmetische dagegen 109 000. Hochleukämische Werte fanden sich somit am häufigsten bei den chronischen myeloischen, leicht leukämische bei den lymphatischen und leukopenische Werte bei den akuten Leukämien. Als Zeichen der verminderten granulozytären Abwehr wiesen 23 % der akuten Leukämien eine Stomatitis und 37 % akute bakterielle Infekte auf wie eitrige Bronchitis, Furunkulose oder Angina tonsillaris. Bei 84 % der Patienten war die Blutsenkungsreaktion beschleunigt; sie betrug im geometrischen Mittel 57/89. Dem entgegen waren wesentliche Infekte bei den chronischen Leukämien nicht deutlich. Die Blutsenkungsreaktion war bei den chronischen myeloischen Leukämien häufiger und stärker beschleunigt als bei den lymphatischen (Tab. 6).

Thrombopenien mit Werten von unter 100 000 / mm³ fanden sich mit 87 % weitaus am häufigsten bei den akuten Leukämien, bei den chronischen lymphatischen Leukämien in 40 % und den myeloischen in 19 %. Zeichen der hämorrhagischen Diathese waren bei 2/3 aller akuten Leukämien deutlich, bei den chronischen Leukämien selten. Hingegen bestanden bei den chronischen myeloischen Leukämien des öfteren erhebliche Thrombozytosen, bei 32 % von über 300 000. (Tab. 7) Im Differentialblutbild der nach Pappenheim gefärbten Blutaussstriche fanden sich bei den akuten Leukämien ganz überwiegend Myeloblasten und Promyelozyten und bei den chronischen lymphatischen Leukämien durchschnittlich 80 % Lymphozytosen, bei den chronischen myeloischen Leukämien hingegen alle Reifungs- und Differenzierungsstufen der Granulopoese (Tab. 8) .

Lymphknotenschwellungen waren bei der akuten Leukämie im cervicalen Bereich in 16 % und inguinal in 12 % palpabel, bei 4 % auch mediastinal nachweisbar. Auch bei den chronischen myeloischen Leukämien fanden wir in 10 % geringe cervikale Lymphome. Bei den chronischen lymphatischen Leukämien bestanden hingegen bei 72 % der Patienten deutliche generalisierte Lymphknotenschwellungen bereits bei der Diagnose.

	% d. Patienten	$\bar{x}$	$\bar{x}_G$
AL	84	72/104	57/98
CML	60	28/54	19/40
CLL	31	19/35	11/25

ab. 6: Häufigkeit und Mittelwerte der Blutsenkungsbeschleunigung bei Diagnosestellung.

	Thrombopenien in % d. Pat.	$\bar{x}$	$\bar{x}_G$	häm. Diathesen in % d. Pat.
AL	87	44000	25000	64
CML	19	331000	205000	2
CLL	40	112000	92000	7

ab. 7: Thrombopenien (<100000) und Thrombozytosen zur Zeit der Diagnosestellung.

	Myeloblast-Promyelocyten		Myelocyten		Metamyelocyten-Stabkernige		Segmentkernige		Lymphocyten	
	$\bar{x}$	$\bar{x}G$	$\bar{x}$	$\bar{x}G$	$\bar{x}$	$\bar{x}G$	$\bar{x}$	$\bar{x}G$	$\bar{x}$	$\bar{x}G$
AL	65	50	4	2	6	3	15	8	10	4
CML	11	7	15	9	26	23	39	37	7	4
CLL	0	0	0	0	1	1	15	11	80	80

Tab. 8 : Blutzellbild in % bei Diagnose.

	Albumine	G l o b u l i n e			
		α_1	α_2	β	γ
AL	56	3	9	12	21
CML	57	5	8	11	19
CLL	57	5	9	13	16

Tab. 9 : Verschiebungen des prozentualen Serumproteingehaltes in der Papierelektrophorese bei Leukämien zur Zeit der Diagnosestellung (geometrisches Mittel).

Eine Splenomegalie war bei den akuten Leukämien in 53% , bei den chronischen lymphatischen Leukämien in 60% und bei den chronischen myeloischen Leukämien in 83% nachweisbar, bei letzteren durchschnittlich bereits 6 cm unterhalb des Rippenbogens. Die Leber fand sich bei 65% der akuten, bei 73% der lymphatischen und bei 88% der chronischen myeloischen Leukämien vergrößert, durchschnittlich 3 cm unter dem Rippenbogen. In der Papierelektrophorese waren bei den akuten Leukämien die Albumine zu Gunsten der γ -Globuline leicht vermindert, bei den chronischen lymphatischen Leukämien hingegen lagen die γ -Globuline im unteren Normbereich (Tab. 9).

Frühsymptomatik und Anamnese phase.

Die Entwicklung der Leukämien bis zur Ausprägung von Symptomen, die klinisch die Stellung der Diagnose zu einem frühestmöglichen Zeitpunkt erlauben, verläuft stufenweise über Einzelsymptome, die oft nur schubartig zeitweilig erkennbar werden. Ihre Auffindung ist nicht selten zufällig. Vor allem bei den akuten Leukämien stehen im Beginn der Erkrankung subjektive Beschwerden uncharakteristischer Art im Sinne einer allgemeinen Leistungsminderung im Vordergrund. Wir versuchen zunächst, die Dauer der Anamnese, den Zeitraum vom ersten sicheren Symptom bis zur Diagnosestellung, zu erfassen. Die Anamnesedauer erwies sich als erheblich unterschiedlich bei den einzelnen Patienten, was aus der deutlichen Differenz zwischen dem arithmetischen und dem geometrischen Mittel sichtbar wird. Sie betrug bei den akuten Leukämien im arithmetischen Mittel 3 und im geometrischen Mittel 2 Monate. Bei den chronischen myeloischen Leukämien waren es 3,9 bzw. 2,5 Monate und bei den chronischen lymphatischen Leukämien 9,4 bzw. 3,8 Monate. Bei den akuten Leukämien zeigten jugendliche Patienten unter 20 Jahren eine deutlich längere Anamnesedauer als die Patienten über 20 Jahre . Bei den chronischen myeloischen Leukämien hingegen wiesen die jugendlichen Patienten eine deutlich kürzere Anamnesedauer auf, bei den chronischen lymphatischen Leukämien wiederum waren es besonders die älteren Patienten. (Tab. 10)

	Altersstufen in Jahren						gesamt	
	$\bar{x}^{<20}$	$\bar{x}^G$	$\bar{x}^{20-40}$	$\bar{x}^G$	$\bar{x}^{>40}$	$\bar{x}^G$	$\bar{x}$	$\bar{x}^G$
AL	4,1	3,0	3,0	1,9	3,2	2,0	3,0	2,0
CML	0,5	0,1	4,1	2,8	3,8	2,5	3,9	2,5
CLL	-	-	10,3	9,1	9,2	3,7	9,4	3,8

Tab. 10 : Anamnesendauer in Monaten.

Tab. 11 : Prozentuale Häufigkeit der unterschiedlichen Anamnesendauer

Monate	AL		CML		CLL	
	n	%	n	%	n	%
< 3	74	78	41	66	44	48
3 - 6	9	9	14	23	15	16
6 - 9	8	8	3	5	11	12
9 - 12	2	2	2	3	5	6
12 - 24	2	2	2	3	7	9
- 55					1	1
- 96					1	1
-120					1	1

Untergliedert man die Anamnesendauer in 3- Monatsperioden, so läßt die prozentuale Verteilung der Patienten auf diese Zeitgruppen erkennen (Tab. 11), daß bei den akuten Leukämien kurze Anamnesendauern von unter 3 Monaten mit 78% der Patienten ganz vorherrschend sind. Nur bei 13% der Patienten reichte die Dauer der Anamnese über 6 Monate und nur bei 3% über ein Jahr zurück, maximal 37 Monate. Bei den chronischen myeloischen Leukämien fand sich bei 2/3 aller Patienten eine Anamnesendauer von unter 3 Monaten, bei 11% betrug sie über 6 und bei nur 3% über 1 Jahr. Längere Anamnesen von über 6 Monaten sind somit bei den akuten wie bei den chronischen myeloischen Leukämien in gleicher Weise selten. Ganz anders verhalten sich die CLL. Nur 48% der Patienten haben eine Anamnesendauer von zumeist 3 Monaten; aber 24% wiesen eine längere Anamnese von über 9 Monaten und 10% sogar von über 2 Jahren auf. Bei je einem Patienten war eine Anamnesendauer von 55, 96 und sogar 120 Monaten nachweisbar.

Der Zeitraum zwischen dem Auftreten erster subjektiver Beschwerden und der Diagnosestellung betrug bei den AL 2, bei den CML 2,7 und bei den CLL 4,4 Monate im geometrischen Mittel (Tab. 12). Die ersten objektivierbaren Symptome wie uncharakteristische Blutbildveränderung, Hepatosplenomegalie oder Lymphome traten im geometrischen Mittel bei den AL 1,4, bei den CML 0,1 und bei den CLL 1,9 Monate vor der Diagnose auf. Dies macht deutlich, daß uncharakteristischen subjektiven Beschwerden für die Frühdiagnose der Leukämien von wesentlich größerer Bedeutung sind als objektive Einzelsymptome. Doch wird das Krankheitsbild keineswegs stets durch die subjektiven Beschwerden eingeleitet, wenngleich bei der CML in 75% und bei den AL und CLL in ca. 50% primär subjektive Beschwerden im Vordergrund standen. Objektive Befunde standen primär im Vordergrund des klinischen Krankheitsbildes bei 31% der CLL, jedoch nur bei 12% der CML und bei 8% der AL. (Tab. 13)

	subj. Beschw. - Diagn.		obj. Befunde - Diagn.	
	$\bar{x}$	$\bar{x}_G$	$\bar{x}$	$\bar{x}_G$
AL	3,25	2,0	1,6	1,4
CML	3,9	2,7	0,5	0,1
CLL	9,6	4,4	4,1	1,9

Tab 12 : Subjektive und objektive Anamnesendauer in Monaten bei Leukämien.

	primär subj. Beschwerden		primä obj. Symptome		gleichzeitiges Auftreten	
	Fallz.	%	Fallz.	%	Fallz.	%
AL	48	50	9	8	38	42
CML	48	75	7	12	8	13
CLL	48	51	29	31	17	18

Tab . 13 : Reihenfolge des Auftretens objektiver Symptome und subjektiver Beschwerden.

Bei den akuten Leukämien wurde am häufigsten (in 43 %) über allgemeine Abgeschlagenheit etwa 4 Monate vor der Diagnosestellung geklagt (Tab. 14). Ein Gewichtsverlust von durchschnittlich 10 kg in etwa 5 Monaten fand sich in 10% . Über eine seit ca. 3 Monaten bestehende vermehrte Transpiration - meist in Form von Nachtschweiß - wurde in 6% der Fälle berichtet. Blutungen wie z.B. Hämatome, Zahnfleischbluten , Hämaturie und Menorrhagien traten in 18% der Fälle etwa 4 Monate vor Diagnosestellung auf. Schwindel, Blässe, Anämie - als Symptome einer verminderten Hämoglobinsynthese - wurden in 10%, 8% und 9% der Fälle 3 - 5 Monate vor Diagnosestellung bemerkt. Oberbauchbeschwerden wie Inappetenz, Völlegefühl traten etwa 3,5 Monate vor Diagnosestellung in 16% der Fälle auf. 3% klagten seit 3 Monaten über zunehmende Dyspnoe, die ebenfalls wie die Oberbauchbeschwerden auf die zunehmende Vergrößerung von Leber und Milz zurückzuführen war.

10% der Patienten gaben in der Anamnese eine grippeähnliche Erkrankung an, von der sie sich nicht mehr oder nur vorübergehend erholten. Die Erkrankung lag im Durchschnitt 3 Monate zurück. Infekte der Haut und Schleimhäute - in erster Linie Stomatitis und Angina tonsillaris - wurden in 8% der Fälle, etwa 2,5 Monate zurückliegend, ermittelt. Über rezidivierende Temperaturen, die im Durchschnitt seit einem Monat bestanden, berichteten 8% der Erkrankten . In 3% der Fälle bestanden seit 2 Monaten schnell aufgetretene Hautinfiltrate. Ein Patient klagte seit 3 Monaten über Knochenschmerzen. Frühzeitige Lymphknotenvergrößerungen bestanden nur bei einem Patienten seit einem Monat.

Bei 31 akuten Leukämien konnten Blutbilder aus der präleukämischen Phase überprüft werden (Tab. 15). Von diesen wiesen 20 Patienten eine vorübergehende Leukopenie auf. Der Leukocytenanstieg erfolgte etwa 1 Monat vor der Diagnosestellung. Die Leukopenie ließ sich bis zu einem Jahr vor dem Leukozytenanstieg zurückverfolgen. Bei einem Patienten bestand seit 6 Jahren eine Panzytopenie. Anämien traten in der präleukämischen Phase gehäuft auf und waren in einem Fall

Tab. 14: Frühe objektive und subjektive Symptome in der prähämoblastischen Phase bei akuter Leukämie.

	<u>Fallz.</u>	<u>%</u>	<u>Monate vor Diagnose</u>
Abgeschlagenheit	41	43	4
Gewichtsverlust	10	10	4
Schweißausbruch	6	6	3
Anämie	19	20	3
Blutungen	18	18	4
Schwindel	10	10	5
Blässe	8	8	3
Oberbauchbeschw.	16	16	3,5
Dyspnoe	3	3	3
Grippe	10	10	3
Infektionen	8	8	2,5
Rez. Temperaturen	8	8	2,5
Senkungsbeschl.	3	3	3
Leukopenie	20	23	6
Leukocytose	14	14	1
vergr. Lymph.Knoten	1	1	1
Hautinfiltrate	3	3	2
Knochenschmerzen	1	1	3

Tab. 15: Blutzellbefunde vor Diagnosestellung
bei 31 akuten Leukämien.
(in Zahl der Patienten)

		bei Diagnose	Monate zuvor							
			1	2	3	6	12	24	36	48
Hämoglob.	<12 g%	25	19	7	5	4	2		2	1
	>12 g%	6	5		3					
Thrombocyt.	<100000	19	4	2	4					
	>100000	6	4				1			
Leukocyt.	< 5000	16	14	5	8	3	1		2	1
	5-10000	4	6	3	1	1	1			
	> 10000	11	8	1	1					
Leukämiezellen		31	25	8	6	3				

Tab. 16: Frühe objektive und subjektive Symptome in der
präähmoblastischen Phase bei C M L.

	Fallzahl	%	Monate vor Diagnosest.
Abgeschlagenh.	24	44	8
Gewichtsverl.	12	22	6
Schweißausbr.	8	15	8
Anämie	9	18	4
Blutungen	2	4	
Schwindel	6	11	6
Blässe	3	6	3
Oberbauchbeschw.	8	15	3
Dyspnoe	1	2	
Leukocytose	10	20	10
vergr.Lymphknoten	1	2	4

seit 4 Jahren und in 2 Fällen seit 3 Jahren bekannt. Leukämiezellen traten frühestens 6 Monate vor Diagnosestellung auf. In einem Fall bestand seit einem Jahr eine verstärkte Blutungsneigung, in einem anderen Fall seit einem Jahr ein zunehmendes Völlegefühl im Oberbauch.

Bei den JML fand sich in 44% der Patienten Abgeschlagenheit als erstes Symptom, im Durchschnitt 8 Monate vor Diagnosestellung. An zweiter Stelle stand ein Gewichtsverlust von 10 kg in einer Zeitspanne von durchschnittlich 6 Monaten bei 32% der Patienten. Seit 8 Monaten klagten 15% über Nachtschweiß, 4% litten unter verstärkten Haut- und Schleimhautblutungen. Über Schwindel klagten 11%, über Blässe 6% und über Anämiesymptome 18% der Patienten. 15% der Patienten klagten über Oberbauchbeschwerden und Dyspnoe, 2% über eine 6 Monate ungeklärt bestehende Lymphknotenschwellung. In 10% der Fälle war seit durchschnittlich 10 Monaten eine Leukozytose vorhanden. In Ausnahmefällen bestand diese Leukozytose 2 und 4 Jahre. Eine therapieresistente Anämie wurde einmal 3 Jahre und zweimal 2 Jahre vor der Diagnosestellung registriert. (Tab. 16).

Bei den CLL waren nur 59 von 94 Krankenblättern bewertbar. (Tab. 17). Über Abgeschlagenheit als erste subjektive Beschwerde wurde in 40% der Fälle geklagt durchschnittlich seit 6 Monaten. Ein Gewichtsverlust von ca. 10 kg fand sich bei 18% der Befragten etwa 5 Monate vor der Diagnosestellung. Über vermehrtes Schwitzen klagten 20% durchschnittlich seit 6 Monaten. 9% wiesen eine seit 3 Monaten bestehende verstärkte Blutungsneigung auf. Schwindel, Blässe Anämie traten im Durchschnitt 4 - 7 Monate vor Diagnosestellung auf. Oberbauchbeschwerden wurden von 10% der Patienten seit 5 Monaten angegeben. Ein Patient klagte seit 12 Monaten über zunehmende Dyspnoe, bei einem anderen war seit 11 Monaten eine Lebervergrößerung bekannt. Generalisierte schmerzlose Lymphknotenschwellungen waren in 40% der Fälle vor Diagnosestellung bekannt, durchschnittlich seit 12 Monaten.

Tab. 17 : Frühe objektive und subjektive Symptome
in der Anamnese chron. lymphat. Leukämien.

	Fallzahl	%	Monate vor Diagnose
Abgeschlagenh.	23	40	6
Gewichtsverl.	13	22	5
Schweißausbruch	11	20	6
Anämie	7	12	7
Blutungen	5	9	3
Schwindel	2	3	5
Blässe	3	5	4
Oberbauchbeschw.	6	10	5
Dyspnoe	1	2	12
Lebervergröß.	1	2	11
Leukocytose	8	14	15
vergr. Lymphknoten	23	40	12

Eine ungeklärte Leukozytose fand sich in 14%. Sie bestand unverändert seit 15 Monaten. In Einzelfällen war eine Anämie seit 10 und 30 Jahren bekannt. Lymphknotenvergrößerungen bestanden in wenigen Fällen bis zu 8 Jahren vor Diagnosestellung. Eine Leukozytose ließ sich 2 und 4 Jahre zurückverfolgen.

In der Literatur werden unterschiedliche Angaben über die auslösenden Noxen der verschiedenen Leukämieformen gemacht. Am häufigsten werden schwere bakterielle Infekte, Virusinfekte und Röntgenbestrahlungen in der Anamnese angegeben. Bei unseren Untersuchungen ließ sich in 18% der akuten Leukämien ein schwerer bakterieller Infekt in der Anamnese nachweisen, 8 mal fand sich eine Lungentuberkulose, 2 mal eine schwere Pleuritis (Tab. 18). Drei Patienten waren an Ruhr, je ein Patient an Typhus, Lues und Malaria erkrankt. Die Infekte lagen durchschnittlich 24 Jahre zurück. Virusinfekte wie Herpes zoster (2) und Hepatitis (4) fanden sich in 7% etwa 13 Jahre vor Beginn der leukämischen Phase. Schwere rheumatische Erkrankungen, darunter ein unbestrahlter Fall von Morbus Bechterew, wurden 7 mal beobachtet. Der Erkrankungsbeginn lag im Mittel 23 Jahre zurück. Magenaffektionen, wie atrophische Gastritis und Resektionsfolgen fanden sich bei 7% der Patienten durchschnittlich 6 Jahre zurückliegend. Ebenfalls bei 7% der Patienten lag eine unfallbedingte Fraktur oder Knochenverletzung durchschnittlich 13 Jahre zurück. Bei 6 Patienten wurden in früheren Jahren Röntgenbestrahlungen durchgeführt, durchschnittlich 5 Jahre zurück: Pat. I.B. erkrankte mit 65 Jahren an einer Paramyeloblastenleukämie, nachdem 18 Jahre zuvor die großen Gelenke wegen eines Gelenkrheumatismus mit Röntgenstrahlen behandelt wurden. Pat. M.S.: Paramyeloblastenleukämie, die einen Monat zuvor wegen eines Tumors der Nase lokal mit Radium bestrahlt worden war. Das Blutbild war zu diesem Zeitpunkt noch völlig unauffällig.

Pat. H.S.: "Stammzellenleukämie" 6 Monate nach einer kombinierten Radium- und Röntgenbestrahlung des Abdomens mit insgesamt 10 200 r wegen eines histologisch gesicherten Retikulosarkoms.

Pat. M.K.: Myeloblastenleukämie 4 Jahre nach Röntgenbestrahlung mit 3 000 r wegen eines papillären Fibroepithelioms der Harnblase.

Pat. G.K.: Paramyeloblastenleukämie, bei der ein Jahr vorher wegen eines Mammacarcinoms eine Mammaamputation mit anschließender Röntgennachbestrahlung des Thorax durchgeführt worden war.

Pat. H.P.: Myeloblastenleukämie 3 Jahre nach der Bestrahlung der Mamma, des Sternums und der Axilla wegen eines Mammacarcinoms (insgesamt 22 400 r) .

Erwähnt sei noch ein 56 jähriger Patient, der im Dezember 1965 an einer Paramyeloblastenleukämie erkrankte, nachdem er zuvor jahrzehntelang mit terpentinhaltigen Nitrokunstharzen gearbeitet hatte. Er erkrankte primär an einem allergischen Ekzem, wechselte deswegen seinen Beruf und arbeitete anschließend mehrere Jahre als Transportarbeiter, wobei er täglich Kontakte mit röntgenbestrahlten Eisenteilen hatte.

In ähnlicher Weise wurden die Anamnesen der 63 an chronischer myeloischer Leukämie erkrankten Patienten aufgeschlüsselt. In 14 Fällen (23%) fand sich ein schwerer bakterieller Infekt in der Anamnese. 3 Patienten litten an einer chronischen Malaria, 3 weitere an Lues oder Gonorrhoe. Jeweils zwei mal wurden eine Tbc und Osteomyelitis in der Anamnese vermerkt. Typhus, Diphtherie, Denguefieber und schwere Peritonitis wurden je einmal gefunden. Die Erkrankung lag im Mittel 23 Jahre zurück. Virusinfekte, die im Durchschnitt 12 Jahre zurücklagen, wurden in 5 Fällen (8%) angegeben. Dazu zählten Parotitis epidemica, eine Encephalitis und in 2 Fällen eine Hepatitis mit Ikterus. Ein Gelenkrheumatismus bestand in 5% seit durchschnittlich 28 Jahren. Knochenverletzungen mit Beteiligung des Markraumes fanden sich 11 mal oder in 20% der Fälle.

Bestrahlungen als auslösende Ursache konnten nur in einem Fall nachgewiesen werden. Hierbei handelt es sich um einen an Kehlkopf- Ca. erkrankten Patienten, bei dem eine Laryng-ektomie mit neck - dissection durchgeführt worden war. Der Patient wurde anschließend 34 mal in dem betroffenen Gebiet röntgennachbestrahlt. Vier Jahre später erkrankte er akut an einer CML. Zweimal wurde über eine schwere Bleivergiftung in der Anamnese berichtet. Diese lag 21 und 25 Jahre zurück. Auch eine Kohlenmonoxydvergiftung, die ein Patient 40 Jahre vor Ausbruch der hämoblastischen Phase erlitten hatte, soll nicht unerwähnt bleiben.

In der Anamnese der 59 an chronischer lymphatischer Leukämie erkrankten Patienten ließen sich 4 große Krankheits - gruppen unterscheiden. Schwere bakterielle Infekte fanden sich bei 26 Patienten, das sind 44 % der Fälle. Fol - gende Infektionen wurden gefunden: Tbc. in 7 Fällen, Pleu - ritis, Typhus, Ruhr je 3 mal. Gonorrhoe und Furunkulose traten 2 mal auf. Es folgten Osteomyelitis, Phlegmone, Sepsis, Malaria, schwerer Scharlach und Tetanus mit je ei - nem Erkrankten. Diese Primärerkrankungen lagen im Durch - schnitt 23 Jahre zurück. Virusinfekte fanden sich in 15 % der Fälle. Zweimal trat eine Hepatitis auf. Aus ausgedehnter Herpes zoster wurde an 4 Patienten beobachtet. Röteln, Virusgrippe und Parotitis epidemica wurden je einmal re - gistriert. Der Infekt war durchschnittlich 18 Jahre vor Auftreten der Hämoblastose beobachtet worden. Rheumatische Erkrankungen wurden in 6 Fällen, das sind 10 % der Patienten, erwähnt. Der Erkrankungsbeginn lag ca. 26 Jahre zurück. Auch Frakturen wurden in der Anamnese gefunden. Sie be - trafen nur 2 Patienten und wurden 24 Jahre zurückdatiert.

Tab. 18 : Vorerkrankungen bei Leukämien.

	A L			C M L			C L L		
	Fallz.	%	Jahr	Fallz.	%	Jahr	Fallz.	%	Jahr.
Bakt. Infekte	16	18	24	14	23	23	26	44	23
Tbc.	8			2			7		
Pleuritis	2						3		
Typhus	1			1			3		
Ruhr	3			1			3		
Diphtherie				1					
Lues	1			3					
Gonorrhoe							2		
Furunkulose							2		
Peritonitis				1					
Osteomyelitis				2			1		
Phlegmone							1		
Sepsis							1		
Malaria	1			3			1		
Dengue-Fieber				1					
Scharlach							1		
Tetanus							1		
Virusinfekte	6	7	13	5	8	12	9	15	18
Hepatitis	4			2			2		
Parotitis ep.				2			1		
Herpes zost.	2						4		
Encephalitis				1					
Röteln							1		
Grippe							1		
Rheumatismus	7	8	23	3	5	28	6	10	26
Frakturen	7	7	13	11	20	15	2	3,5	24
Magenaffektionen	7	7	16						
Rö-Bestrahlungen	6	7	5	1		4			
Kunsthärze	1		Jz.						
Bleivergiftung				2	3	23			
Co-Vergiftung				1		40			

D. Diskussion.

Ein Zusammenhang zwischen myeloischen Leukämien und Knochenfrakturen ist wiederholt vermutet worden (3, 5). Bei AL wurden Frakturen in 7%, bei CML sogar in 20% der Patienten in der Vorgeschichte festgestellt mit einer Latenzperiode von 13 bis 15 Jahren. Offen bleibt dabei die Frage, ob die durch die Fraktur lokal geschädigte Hämoopoese selbst oder ob die für die Hämoopoese erforderlichen diagnostischen Strahlensexpositionen sich möglicherweise leukämieinduzierend ausgewirkt haben. Auffallend ist zweifelsohne das vermehrte Auftreten von Frakturen in der Vorgeschichte der myeloischen Leukämien. Die Bestrahlung eines gesteigert proliferierenden Knochenmarks im Bereich von Knochenfrakturen, insbesondere schlechtheilender Frakturen beinhaltet möglicherweise ein erhöhtes Leukämierisiko. Diese Frage bedarf einer weiteren Klärung an einem größeren Krankengut angesichts der erhöhten Strahlenexpositionen durch die Anwendung des Bildwändlers zur Stellungskorrektur diffiziler Frakturen oder auch bei den Derotationsvarisierungsosteomien bei Kleinkindern mit angeborener Hüftgelenksdysplasie. Pennybacker und Barber beobachteten ein gehäuftes Auftreten von Leukämien nach diagnostischer Anwendung von Röntgenstrahlen (19). Ähnliches mag auch für die rheumatoide Arthritis gelten. So beobachteten wir eine Patientin mit einer akuten Leukämie, bei der 18 Jahre zuvor eine Röntgenbestrahlung der großen Gelenke wegen einer rheumatoiden Arthritis durchgeführt worden waren. Allerdings war es kaum möglich abzugrenzen, ob hierbei die Strahlenbelastung oder die langjährige Einnahme von Phenylbutazon von Bedeutung war (18, 16, 22). Auch bei chronischen Lungentuberkulosen sind Leukämien gehäuft beobachtet worden (3, 14, 6). In unserem Krankengut fanden wir 10 Patienten unter den akuten und chronisch myeloischen Leukämien. Auch hier dürfte der diagnostischen Strahlenbelastung die größere Bedeutung bei der Leukämieinduktion zukommen (14). Die durchschnittliche Strahlenbelastung eines Patienten mit Lungentuberkulose ist pro Jahr auf 11 - 330 r berechnet worden (14). 1/15 der nach den Berechnungen von Lorenz für die Lebensphase

eines Menschen tragbare Strahlenhöchstbelastung von 600 r reicht bereits aus, die Spontanmutationsrate zu verdoppeln (14). Andererseits ist zu berücksichtigen, daß tierexperimentell für INH ein leukämieauslösender Effekt nachgewiesen werden konnte (18). Neben der Strahlenexposition und der Einnahme bestimmter Chemikalien, unter anderem auch von Chloramphenicol (15), scheint auch dem Kontakt mit Kunstharzen eine leukämieinduzierende Bedeutung zuzukommen, insbesondere wenn es sich um Kondensations- oder Polymerisationsprodukte von Benzol (11) und seinen Derivaten handelt. So wurde nach jahrzehntelangem Arbeiten mit derartigen Kunstharzen eine akute Leukämie beobachtet.

Für schwere chronische Bleiintoxikation ist eine cancerogene Wirkung gesichert (18). Im Knochenmark hemmt Blei die Hämsynthese durch Verhinderung des Eiseneinbaues in den Porphyrin-Ring. Es begünstigt die Entstehung einer sideroblastischen Anämie (2), die wiederum im Sinne der Präleukämie (9) häufig in eine Leukämie, meist vom myeloischen Typ, überführt (2, 7). Unter unseren Patienten fanden sich 2 mit einer schweren Bleiintoxikation, die bei beiden nach einer mittleren Latenzzeit von 23 Jahren anscheinend zu einer Leukämie geführt hatte.

Die Entstehung der myeloischen Leukämie ist auch im Sinne einer Adaptationskrankheit zu deuten versucht worden (4). Das gehäufte Auftreten von Polyglobulien nach traumatischen und tumorösen Veränderungen im Bereich des Diencephalon ist bekannt, (2) ebenso der Übergang einer Polyglobulie in eine chronisch myeloische Leukämie (2). Möglicherweise läßt sich hier auch die Beobachtung einer CML nach schwerer Co-Intoxikation einordnen, da diese zu Defekten am Diencephalon unter Ausbildung eines Parkinson - Syndroms führen kann (20).

Über die Induktion lymphatischer Leukämien ist kaum etwas bekannt. Sicher ist nur, daß sie strahlungsunabhängig entstehen (13, 19). Schwache Hinweise liefert die Häufigkeit des Epstein - Barr - Virus beim Burkitt-Tumor wie auch bei der infektiösen Mononukleose. Alexandrowicz fand bei 34 % seiner Leukämiepatienten einen

Kontakt zum Vieh (1). Vieh, das von Leukämiekranken gehütet wurde, wies eine signifikant höhere Lymphozytose auf als das von Gesunden gehütete (1). Die Frage einer "neighbourhood - leukämia" wurde bei 9 Patienten sowie 6 von Leukämiekranken gehüteten Tieren diskutiert (1). In Dänemark wurden unter 209 CLL bei 17 Patienten eine familiäre Häufung beobachtet (2). In unserem Krankengut berichteten 15% der Patienten mit einer CLL über schwere Virusinfekte in der Anamnese, die durchschnittlich 15 Jahre zurücklagen.

Häufiger als Virusinfekte fanden sich schwere chronische bakterielle Infekte in der Anamnese chronisch lymphatischer Leukämien. Wir fanden sie bei 44 Patienten, doch liegen Vergleichszahlen für Normalpersonen oder anderer neoplastischer Erkrankungen nicht vor und sind angesichts der Häufigkeit und der unterschiedlichen Schwere der bakteriellen Infekte kaum zu sichern. Zahlenmäßig führen bei allen Leukämieformen die tuberkulösen Infektionen. Auch ist die medikamentöse Ursache von malignen Lymphomen, darunter auch Lymphosarkomen, diskutiert worden (12). Insbesondere wurde das Hydantoin angeschuldigt (21).

Das hohe Erkrankungsalter der CLL beinhaltet zugleich die erhöhte Wahrscheinlichkeit einer Schädigung der Häthropoese und insbesondere reaktive Veränderungen am lymphatischen Gewebe während der präleukämischen Phase. Die Entwicklungsrichtung einer Leukämie wird erst nach der Leukämieinduktion, in einer von dieser unabhängigen Entwicklungsphase unter dem Einfluß verschiedener, noch weitgehend unbekannter Faktoren bestimmt. Die Dauer dieser Phase schwankt anscheinend um 5 - 18 Jahre. Die Entwicklung der CLL verläuft anscheinend andersartig als die der akuten und chronisch myeloischen Leukämien. Dies wird auch aus unseren Erhebungen zur Vorgeschichte der Leukämiepatienten deutlich, wenngleich den naturgemäß nur retrospektiv möglichen Angaben ein nur sehr begrenzter Wert zukommt. Prospektive tierexperimentelle Untersuchungen aber sind von nicht minder begrenzter Bedeutung, wie aus den Untersuchungen zur Frage der Virusätiologie der Leukämien deutlich wird.

E. Zusammenfassung.

Anhand von 266 Patienten, die an akuter Leukämie (AL), chronisch myeloischer Leukämie (CML) und chronisch lymphatischer Leukämie (CLL) erkrankt waren, wurde versucht, retrospektiv einen Überblick über die präleukämische Phase zu geben. Als Leitsymptome für die AL wurden Infekte, Anämie, Leukopenie, Stomatitis, hämorrhagische Diathese, für die CML Leukozytose, Hepatosplenomegalie, Anämie und für die CLL Leukozytose, Lymphome und Splenomegalie erfaßt.

Primär standen objektive Symptome bei 31 % der CLL und bei 12 % der CML sowie bei 8 % der AL im Vordergrund der Frühsymptomatik. Bei 20 von 31 akuten Leukämien, bei denen Blutbilder aus der präleukämischen Phase überprüft werden konnten, fanden sich eine Leukopenie bis zu 1 Jahr und Leukämiezellausschwemmungen ins Blut bis zu 6 Monaten vor der Diagnosestellung.

Eine Leukozytose bestand bei 20 % der CML durchschnittlich 10 Monate und bei 14 % der CLL durchschnittlich 15 Monate vor der Diagnose.

In der Vorgeschichte der myeloischen Leukämien fanden sich gehäuft diagnostische und therapeutische Strahlenexpositionen, Benzol und Kunstharzintoxikationen sowie Frakturen und Tuberkulosen, bei CLL vorwiegend bakterielle Infekte.

- 17) Sachs, Lothar : Statistische Auswertungsmethoden
Springer Verlag 1970
- 18) Schmährl, D. : Entstehung, Wachstum, Chemotherapie
maligner Tumoren
(Editio Cantor - Aulendorf 1970)
- 19) Stewart, A.,
W. Pennybacker & R. Barber : Adult leukemias and diagnostic
x- rays.
Brit. med. J. 5309, 882 (1962)
- 20) Sundermann, A. : Lehrbuch Inn. Med.
Bd. II, 1965
- 21) Rausing, A., E. Trell : Malignant lymphogranulomatosis
and antikonvulsant Therapy
Acta med. scand. 189 (1971), 131
- 22) Woodliff, H., L. Dougan: Acute leukemia associated with
phenylbutazone treatment.
Brit. med. J. 1 (1964) 744

Besonderen Dank schulde ich Herrn Professor Dr. H. Gerhartz für die Themenstellung und die Hilfe, die er mir bei der Abfassung der Arbeit hat zuteil werden lassen.

Lebenslauf

Ich, Hannelore Viering wurde am 18. Juli 1942 als Tochter des Arztes Dr. med. Karl Viering und dessen Ehefrau Johanna Viering, geb. Markmann, in Berlin geboren. 1948 wurde ich in die Raether - Schule in Berlin eingeschult. 1961 habe ich das Abitur auf dem neusprachlichen Zug des Lessing - Gymnasiums (Berlin) bestanden. Vom Sommersemester 1961 bis zum Dezember 1967 war ich an der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin immatrikuliert und habe dort folgende Prüfungen abgelegt: 1962 das Vorphysikum, 1964 das Physikum und im Dezember 1967 das Staatsexamen. Meine Medizinalassistentenzeit habe ich auf der Inneren Abteilung und auf der Chirurgischen Abteilung des Westend - Krankenhauses, im Oskar - Helene - Heim Orthopädie) und auf der Gynäkologischen Abteilung des Städt. Krankenhauses Berlin - Spandau abgeleistet. Im März 1970 habe ich die Approbation als Arzt erhalten. Vom Oktober 1970 bis zum 30. April 1971 arbeitete ich als Assistenzärztin an der Chirurgischen Abteilung des Lazarus - Krankenhauses in Berlin. Vom 15. Juni 1972 bis zum 30. April 1974 war ich als Assistenzärztin auf der Abteilung für Langfristig Kranke im Rudolf - Virchow - Krankenhaus in Berlin tätig.

